



Інгаляційна анестезія та стрес у дітей з онкологічними захворюваннями

For citation: *Child`s Health*. 2022;17(5):221-229. doi: 10.22141/2224-0551.17.5.2022.1521

Резюме. *Актуальність.* Діти, хворі на рак, піддаються безлічі операцій та процедур, що вимагають анестезії під час гострої фази хвороби або в період ремісії. Невід'ємним елементом безпечного плану анестезії є врахування прямих пухлинних ефектів. Локалізація пухлинного процесу, особливості організму дитини, яка страждає від раку, його реакція на стресову ситуацію вимагають від анестезіолога уважного підходу до вибору анестетика та врахування всіх можливих ускладнень під час проведення анестезії. Багато дослідників порівнювали ефекти різних анальгетиків та анестетиків, особливо севофлюрану та пропофолу, а саме вплив на біль, здатність запобігти інтраопераційному стресу або зменшити його, а також післяопераційне відновлення та профіль побічних ускладнень після різних оперативних втручань. Однак не було проведено порівняльного вивчення севофлюрану та пропофолу при хірургічному лікуванні онкологічних захворювань у дітей. **Мета дослідження** — порівняння знеболювальних та антистресових ефектів інгаляційної та внутрішньовенної анестезії в дітей з онкологічною патологією шляхом вивчення в них реакції гемодинаміки, рівня кортизолу, прозапальних цитокінів та показників варіабельності серцевого ритму. **Матеріали та методи.** Обстежені 49 дітей з онкологічною патологією (перша група), яким оперативним шляхом проводилось лікування. Пацієнти були розподілені на дві підгрупи залежно від варіанта анестезіологічної допомоги — севофлюран/фентаніл (у 26 дітей) та пропофол/фентаніл (у 23 дітей). У структурі оперативного втручання переважала лапаротомія (36 дітей) із видаленням пухлинного процесу. Торакальні операції проводились у 13 онкологічних випадках. Для порівняння оцінки особливостей севофлюрану та пропофолу в дітей із раком в обстеження були включені 49 дітей (друга група), яких оперують із приводу різної травматологічної патології. Оцінювалися показники гемодинаміки (частота серцевих скорочень (ЧСС), систолічний, діастолічний, середній артеріальний тиск (АТ сер.) та пульсовий АТ), кількість циркулюючих клітин крові, включаючи нейтрофіли, лімфоцити, тромбоцити, рівень С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлини, рівень кортизолу в плазмі. Активність вегетативної нервової системи вимірювали за допомогою показників варіабельності серцевого ритму. **Результати.** Під час анестезії при інгаляційній та внутрішньовенній анестезії ЧСС і АТ сер. мали однакову спрямованість і змінювалися у всіх пацієнтів, що перебували під наглядом, але у дітей із раком АТ сер. при використанні севофлюрану знижувався більше. Показник рівня випробуваного стресу при онкологічних операціях та застосуванні інгаляційної анестезії був меншим порівняно з внутрішньовенною анестезією. На тлі пропофолу в цих пацієнтів рівень кортизолу підвищувався до 286,80 нмоль/л (ІКР 244,90–374,50), а при інгаляційній анестезії — до 303,20 нмоль/л (ІКР 299,90–398,60; $p = 0,0494$). Аналогічна динаміка спостерігалася і в рівні ІЛ-6, різниця приросту якого становила 7%. Показники варіабельності серцевого ритму свідчили, що ні севофлюран, ні пропофол не змінювали потужності низькочастотної складової спектра LF. Тільки в групі онкологічних хворих значення «дуже» низькочастотної амплітуди (VLF) спектра вказували на підвищення активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи після внутрішньовенної анестезії ($p < 0,05$). **Висновки.** Сказати переконливо про якусь перевагу між інгаляційною та внутрішньовенною анестезією в зниженні рівня інтраопераційного стресу при онкологічних захворюваннях поки що неможливо. Вид пухлинного процесу, його давність, ступінь потенційно великих фізіологічних розладів повинні визначати план анестезії та вибір відповідного анестетика.

Ключові слова: діти; онкологічна патологія; анестезія; севофлюран; пропофол; стрес

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Миронов Денис Володимирович, аспірант кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: mironoffdv@gmail.com; контактний тел.: +38 (066) 7268053.

For correspondence: Myronov Denys, postgraduate student of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: mironoffdv@gmail.com; phone: +38 (066) 7268053.

Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Мультимодальна аналгезія, анестезія із застосуванням поєднання різних агентів, таких як анальгетики, інгаляційні та внутрішньовенні анестетики, міорелаксанти, снодійне, дозволяють досягти адекватного знеболювання при мінімумі побічних ефектів [1, 2]. Однак визначення ідеального анестетика, що був би універсальним для всіх хірургічних втручань, є непростим завданням для анестезіологів. Вибір головного компонента для загальної анестезії повинен ґрунтуватися на характеристиках пацієнтів, статі, віці, статусі ASA, а також на різновиді патології та характері оперативного втручання [3].

Останнім часом спостерігається зростання онкологічної захворюваності, тому лікарям-анестезіологам необхідно знати не лише про базові поняття лікування онкології, але і про специфічні професійні аспекти. Сьогодні актуальність теми дуже велика, тому що догляд за немовлятами та дітьми вимагає підвищеної уваги до фізіологічних та психологічних змін, що відбуваються під час розвитку, та потребує іншого періопераційного підходу, ніж у дорослих. Догляд за пацієнтом у педіатричній онкології може бути особливо складним через множинні невідомі та неконтрольовані ефекти пухлин, токсичність терапії, значні супутні захворювання та психосоціальну уразливість, що виникають під час лікування критичного захворювання. Діти, хворі на рак, піддаються безлічі операцій та процедур, що вимагають анестезії під час гострої фази хвороби або в період ремісії. Невід'ємним елементом безпечного плану анестезії є врахування прямих пухлинних ефектів [4]. Локалізація пухлинного процесу, особливості організму дитини, яка страждає від раку, його реакція на стресову ситуацію вимагають від анестезіолога уважного підходу до вибору анестетика та врахування всіх можливих ускладнень під час проведення анестезії [5].

Багато дослідників порівнювали ефекти різних анальгетиків та анестетиків, особливо севофлюрану та пропофолу, а саме вплив на біль, здатність запобігти інтраопераційному стресу або зменшити його, а також післяопераційне відновлення та профіль побічних ускладнень після різних оперативних втручань [6–9]. Однак не було проведено порівняльного вивчення севофлюрану та пропофолу при хірургічному лікуванні онкологічних захворювань у дітей.

Тому **метою даної роботи** було порівняння знеболювальних та антистресових ефектів інгаляційної та внутрішньовенної анестезії в дітей з онкологічною патологією шляхом вивчення в них реакції гемодинаміки, рівня кортизолу, прозапальних цитокінів та показників варіабельності серцевого ритму.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети в обстеження були включені 49 дітей з онкологічною патологією (перша група), яким проводилось оперативне лікування. Пацієнти були розподілені на дві підгрупи залежно від варіанта анестезіологічної допомоги — севофлюран/фентаніл (у 26 випадках — А) та пропофол/фента-

ніл (у 23 випадках — Б). У структурі оперативного втручання переважала лапаротомія (36 дітей) із видаленням пухлинного процесу. Торакальні операції проводились у 13 онкологічних випадках.

Для порівняння оцінки особливостей севофлюрану та пропофолу в дітей із раком в обстеження були включені 49 дітей (друга група), які оперувалися з приводу різної травматологічної патології: відкрита репозиція — 8 випадків, видалення металокопункцій — 27, пластика сухожиль та ін. — 13 дітей. Ця група також була розподілена на дві підгрупи залежно від виду анестезії. У 22 пацієнтів для проведення анестезії використали інгаляційний анестетик + фентаніл (А), у 27 дітей — внутрішньовенний пропофол + фентаніл (Б).

Методика тотальної внутрішньовенної анестезії в дітей із пухлинами. В операційній після катетеризації периферичної вени усім хворим проводили внутрішньовенну премедикацію. Індукцію здійснювали пропофолом у дозі 3 мг/кг та фентанілом — 2 мкг/кг. Після засинання дитини вводили недеполяризуючий міорелаксант атракуріуму бесилат у дозі 0,6 мг/кг. Пряму ларингоскопію та інтубацію трахеї виконували за загальноприйнятою методикою через 1,5–2 хвилини після введення міорелаксанту.

Підтримку анестезії забезпечували безперервним внутрішньовенним введенням пропофолу за допомогою перфузійного насоса «Інфузомат Спейс» В. Вгауп (Німеччина) у дозі 10–12 мг/кг/год. При призначенні фентанілу орієнтувались на ознаки адекватності загальної анестезії. Міорелаксацію підтримували болосним введенням атракуріуму в дозі 0,2 мг/кг.

Штучну вентиляцію легень (ШВЛ) під час операції в режимі нормовентиляції ($\text{EtCO}_2 = 36\text{--}38$ мм рт.ст.) проводили киснево-повітряною сумішшю з FiO_2 0,4 за допомогою наркозно-дихального апарата Leonbasic (Heinen + Löwenstein, Німеччина) по напівзакритому контуру.

Методика інгаляційної анестезії в дітей із пухлинами. Після надходження дітей в операційну катетеризацію периферичної вени та премедикацію не проводили. Відразу ж починали індукцію, що у всіх випадках здійснювалась севофлюраном масковим способом по циркуляційному контуру з високим газотоком (кисень, 8 л за 1 хв). Індукція була ініційована швидким насиченням життєвої ємності легенів газонаркотичною сумішшю, що містила 6–8 % севофлюрану (БІ ЖЕЛ), із подальшим переходом на низький газотік (суміш кисню з повітрям 1 : 2, 1 л за 1 хв) у період підтримки анестезії. Анестетик подавали за допомогою наркозного апарата Leon basic (Heinen + Löwenstein, Німеччина) із використанням випарника для севофлюрану Sevogane Abbott. У роботі застосовували препарат Sevogane (Abbott, США, флакони по 250 мл). При виникненні гіперкапнії під час індукції на тлі спонтанного дихання проводили допоміжну вентиляцію легенів за допомогою мішка та маски до досягнення нормокапнії. Одночасно після засипання дитини здійснювалась катетеризація периферичної вени з подальшим введенням препаратів для премедикації. Вибір методу «болосної індукції» севофлюраном пов'язаний із бажанням змен-

шити тривалість переднаркозного психоемоційного збудження в дітей раннього віку, особливо за умови відсутності венозного доступу. Після досягнення клініки хірургічної стадії наркозу та введення атракуріуму бесилату в дозі 0,6 мг/кг проводили оротрахеальну інтубацію. Підтримання анестезії здійснювалося за методикою low flow anesthesia з концентрацією севофлюрану на видиху 0,6–0,8 МАК. При призначенні фентанілу та міорелаксантів орієнтувались на ознаки адекватності загальної анестезії.

ШВЛ під час операції в режимі нормовентиляції ($\text{EtCO}_2 = 36\text{--}38$ мм рт.ст.) проводили киснево-повітряну сумішшю з FiO_2 0,5.

Дослідження складалося з 5 етапів: I етап — до хірургічного втручання та анестезіологічного супроводу; II етап — визначення показників під час індукції в анестезію; III етап — визначення показників під час травматичного етапу операції; IV етап — визначення показників наприкінці операції; V етап — визначення показників через 24 години після операції.

Для оцінки стану дітей, ступеня вираженості в них запальних змін, особливо обумовлених пухлинним процесом, а також їх компенсаторно-адаптаційних реакцій на операційний стрес ми використовували низку клініко-лабораторних, біохімічних та функціональних методів обстеження. Усі показники крові (гемоглобін, кількість еритроцитів, лейкоцитів та їх формула розподілу) досліджувалися на аналізаторі АЕ-600 (Японія). Дані гемодинаміки (частота серцевих скорочень, систолічний, діастолічний, середній, пульсовий артеріальний тиск) контролювались за допомогою монітора ЮТАС-300 (Україна). Надалі проводився розрахунок ударного об'єму за модифікованою формулою для дітей STARR із подальшим розрахунком хвилинного об'єму кровообігу, загального периферичного судинного опору, а також рівня випробовуваного стресу за формулою, запропонованою Шейх-Заде. Активність вегетативної нервової системи вимірювали за показниками варіабельності серцевого ритму. Записи електрокардіограми використовувалися для розрахунку параметрів варіабельності серцевого ритму в годинній та частотній ділянках. Холтеровські вхідні дані електрокардіограми записували протягом 5 хвилин за допомогою триканального холтеровського пристрою «Монітор електрокардіосигналів добовий SDM3» (Україна, серійний номер SN 0035). Усі записи були проаналізовані за допомогою програми Arnisca (версія 8.4.012, Україна). З метою визначення рівня адаптації або дезадаптації дитини, яка проходить оперативне лікування, крім визначення в неї можливих вегетативних реакцій, був оцінений і рівень кортизолу в плазмі.

Показники, що пов'язані із запальними реакціями, які є ключовими факторами в оцінці вихідного стану дитини в періопераційному періоді, можуть надати цінну інформацію для кращого розуміння компенсаторно-адаптаційних можливостей дитини під час хірургічного втручання та анестезії. Кількість циркулюючих клітин крові, включаючи нейтрофіли, лімфоцити, тромбоцити, рівень С-реактивного білка (СРБ) та інтерлейкіну-6 (IL-6), фактора некрозу пухлини (TNF), визначалася стандартними наборами.

Статистичний аналіз проводився за допомогою стандартної програми Statistica 6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA). Порівняння показників здійснювалося на початку лікування за допомогою критерію Манна — Уїтні. Відмінності вважаються значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Значне зниження компенсаторних можливостей організму дитини, якій планується хірургічне лікування, вимагає ретельного планування методу анестезії з урахуванням локалізації пухлинного процесу. Це свідчить про те, що загальна анестезія не повинна завдавати додаткової шкоди дитині, тобто не містити фармакологічних препаратів із токсичними властивостями, а методики проведення анестезії повинні застосовуватися за суворими показаннями та виконуватися технічно бездоганно [10].

Сьогодні вважається доведеним, що загальна анестезія на основі інгаляційних або внутрішньовенних анестетиків не може вважатися адекватною для надійної блокади ноцицептивних імпульсів із зони оперативного втручання і повністю не запобігає реакції у відповідь на хірургічні стресори [11, 12]. Тому, ґрунтуючись на цих висновках, ми провели клінічні контрольовані дослідження з метою порівняння знеболювальної та антистресової дії інгаляційної та внутрішньовенної анестезії в дітей під час хірургічного лікування пухлин. Говорячи про «ідеальні» засоби для інгаляційної та внутрішньовенної анестезії в дітей, можна сказати, що найбільш близькими до таких є севофлюран і пропофол, що використовуються для індукції анестезії, її підтримки та відновлення. Для оцінки адекватності проведеної анестезії ми використовували стандартні рекомендовані методи, що дозволяють швидко визначити недостатність анагетичного ефекту, що може призвести до тяжких інтра- та післяопераційних ускладнень.

Для визначення особливостей перебігу інгаляційної та внутрішньовенної анестезії в дітей з онкологічними захворюваннями необхідно було порівняти їх із пацієнтами, захворювання яких не викликало хронічних системних реакцій організму та не вимагало частих діагностичних процедур та анестезій. У цю групу увійшли діти з травматологічною патологією, без супутніх захворювань.

Стимулюючий ефект на операцію та стрес проявляється насамперед гемодинамічними змінами, а також низкою гормональних та цитокінових реакцій внаслідок гіпоталамічної стимуляції симпатичної нервової системи. Збільшена симпатична активність викликає загальноновизнані серцево-судинні ефекти тахікардії та гіпертонії. Однак необхідно враховувати і фармакодинамічні ефекти севофлюрану та пропофолу. Так, частота серцевих скорочень мала однаково спрямованість і зменшувалася на другому та третьому етапах операції буквально у всіх пацієнтів, які перебувають під наглядом (рис. 1). І якщо говорити про вірогідні зміни між групами, то можна сказати, що тільки при інгаляційній анестезії севофлюраном в онкологічних пацієнтів ЧСС мала відмінність порівняно з іншими.

Середній артеріальний тиск (АТ сер.), як один із головних показників загальної гемодинаміки хворих, при інгаляційній та внутрішньовенній анестезії знижувався практично у всіх пацієнтів, які перебували під наглядом. Однак на тлі пропофолу спостерігалось більше його зменшення у хворих при травматологічних операціях порівняно з онкологічними (рис. 2). При анестезії севофлюраном було навпаки: АТ сер. у дітей першої групи вірогідно знижувався на тлі севофлюрану. Так, на першому етапі в цій групі при використанні пропофолу медіана показника дорівнювала 94,0 мм рт.ст. (ІКР 85,50–102,33), а при анестезії севофлюраном АТ сер. був 83,0 мм рт.ст. (ІКР 72,92–96,67) ($p = 0,0195$). Але вже на другому етапі пропофол знижував АТ сер. до

81,33 мм рт.ст. (ІКР 77,0–92,0), а севофлюран — до 75,5 мм рт.ст. (ІКР 69,75–91,50) ($p = 0,0998$).

Порівнюючи динаміку хвилинного об'єму кровообігу між групами при анестезії пропофолом та севофлюраном, ми виявили невірогідні відмінності МОК ($p > 0,05$) при внутрішньовенній анестезії на першому, третьому, четвертому та п'ятому етапах. Тільки на другому етапі оперативного лікування дітей з онкологічними патологіями при анестезії пропофолом МОК знижувався до 5,070 л/хв (ІКР 4,700–5,529), а у групі травматологічних операцій медіана цього показника становила 5,846 л/хв (ІКР 4,915–7,386) ($p = 0,0306$).

При інгаляційній анестезії на всіх етапах оперативного лікування хвилинний об'єм кровообігу онколо-

Таблиця 1. Динаміка показників клінічного аналізу крові при анестезії севофлюраном (С) та пропофолом (П) у дітей

Лабораторний показник крові	Онкологічні хворі (показник + інтерквартильний розмах)				Травматологічні хворі (показник + інтерквартильний розмах)			
	Початковий етап		Після операції		Початковий етап		Після операції	
	С	П	С	П	С	П	С	П
Нв, г/л	129,50 (119,20–139,20)	127,00 (117,50–143,50)	121,00 (109,20–129,50)	121,00 (107,50–134,50)	134,00 (123,20–139,00)	127,00 (118,00–136,50)	130,00 (122,20–135,50)	126,00 (116,00–135,50)
p	0,4284		0,6028		0,1117		0,2134	
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	4,15 (3,80–4,675)	4,00 (3,80–4,40)	3,90 (3,62–4,27)	3,90 (3,70–4,05)	4,20 (3,80–4,70)	3,90 (3,65–4,25)	3,90 (3,50–4,27)	3,70 (3,50–4,00)
p	0,2870		0,4242		0,0591		0,1076	
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	12,50 (9,02–15,27)	12,00 (9,40–14,20)	10,35 (9,02–14,65)	9,60 (7,95–14,00)	6,80 (5,72–9,42)	8,20 (6,20–10,15)	7,95 (6,05–11,20)	7,60 (5,75–8,65)
p	0,4641	0,3480	0,2902	0,1992				
Лімфоцити, %	30,00 (21,25–37,75)	28,00 (24,50–33,00)	27,50 (20,00–37,25)	28,00 (23,00–33,50)	39,00 (29,75–45,75)	32,00 (25,00–38,50)	36,50 (30,00–42,75)	28,00 (23,00–33,50)
p	0,2638		0,6741		0,0242*		0,0025*	
Паличкоядерні нейтрофіли, %	9,50 (5,25–12,75)	6,00 (4,00–9,00)	8,00 (5,00–12,50)	5,00 (4,50–7,50)	7,00 (5,00–9,00)	8,00 (5,00–9,50)	8,00 (6,00–10,00)	7,00 (6,00–9,00)
p	0,0384*		0,0068*		0,2723		0,2062	
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	271,50 (212,00–319,20)	244,00 (189,50–296,00)	212,00 (194,00–272,50)	215,00 (174,50–261,00)	223,50 (190,80–290,20)	232,00 (184,00–268,50)	220,50 (180,50–254,00)	215,00 (172,00–258,50)
p	0,1226		0,3667		0,4125		0,4440	
ШОЕ, мм/год	14,00 (9,25–17,75)	15,00 (11,50–18,50)	14,00 (10,00–19,75)	18,00 (15,50–21,50)	7,00 (4,25–8,00)	9,00 (6,50–12,00)	8,00 (6,00–9,75)	10,00 (8,00–12,50)
p	0,1832	0,0129*	0,0056*	0,0066*				
Глюкоза, ммоль/л	4,15 (3,72–5,22)	4,20 (3,75–5,20)	3,95 (3,52–4,65)	4,00 (3,50–4,85)	4,15 (3,65–4,77)	5,00 (4,30–5,80)	4,85 (4,52–5,17)	4,20 (3,65–4,75)
p	0,5040		0,3514		0,0028*		0,0108*	

Примітки: p — вірогідність між групами; * — показники з вірогідно значущими відмінностями між групами ($p < 0,05$).

гічних дітей був вірогідно вищим порівняно з травма-тологічними пацієнтами (рис. 3).

У табл. 1 наведені результати клінічного аналізу крові, зміни яких не мали вірогідних відмінностей в обстежуваних групах та при використанні анестезії різними препаратами. При травматологічних операціях з анестезією пропофолом на операційний стрес реагував

лише рівень глюкози ($p < 0,02$), що є результатом збільшення надмірного напруження в організмі цих дітей. Це не можна сказати про показник чутливості до стресу (рис. 4).

Визначення рівня стресу є актуальним теоретичним та практичним завданням в анестезіології, вирішення якого дозволить об'єктивно оцінювати адекватність

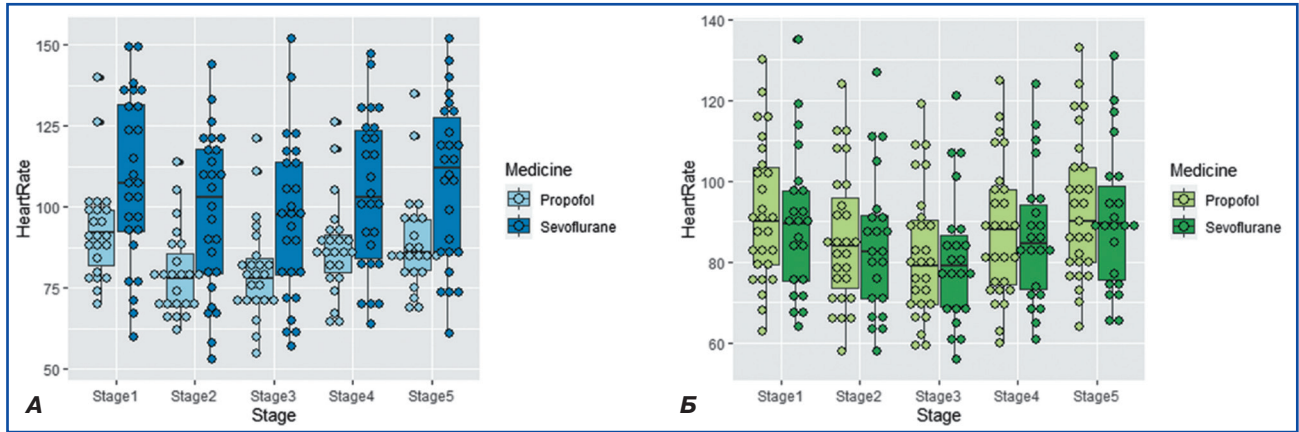


Рисунок 1. Частота серцевих скорочень у першій (А) та другій (Б) групах при використанні пропофолу та севофлюрану

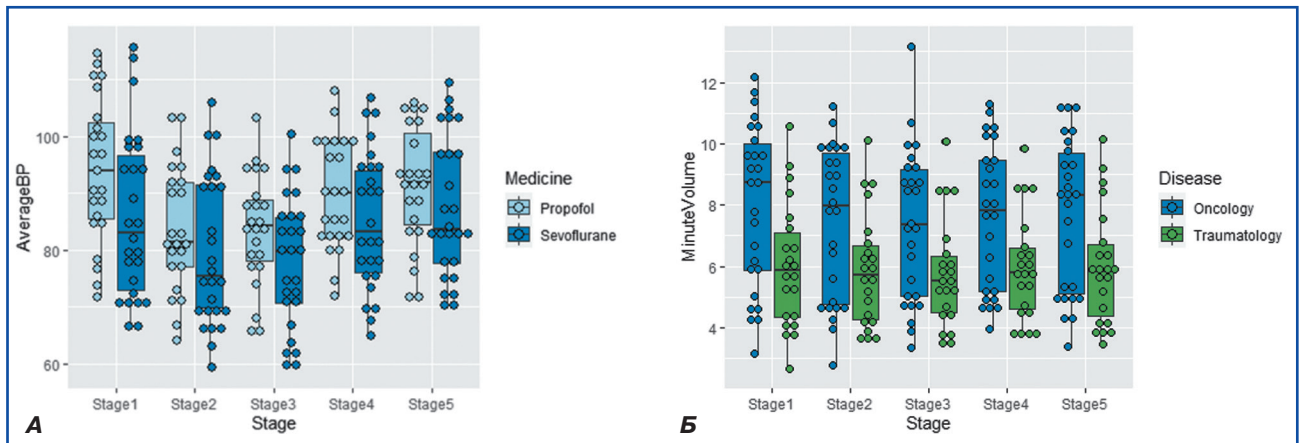


Рисунок 2. Варіабельність середнього артеріального тиску в першій (А) та другій (Б) групах при використанні пропофолу та севофлюрану

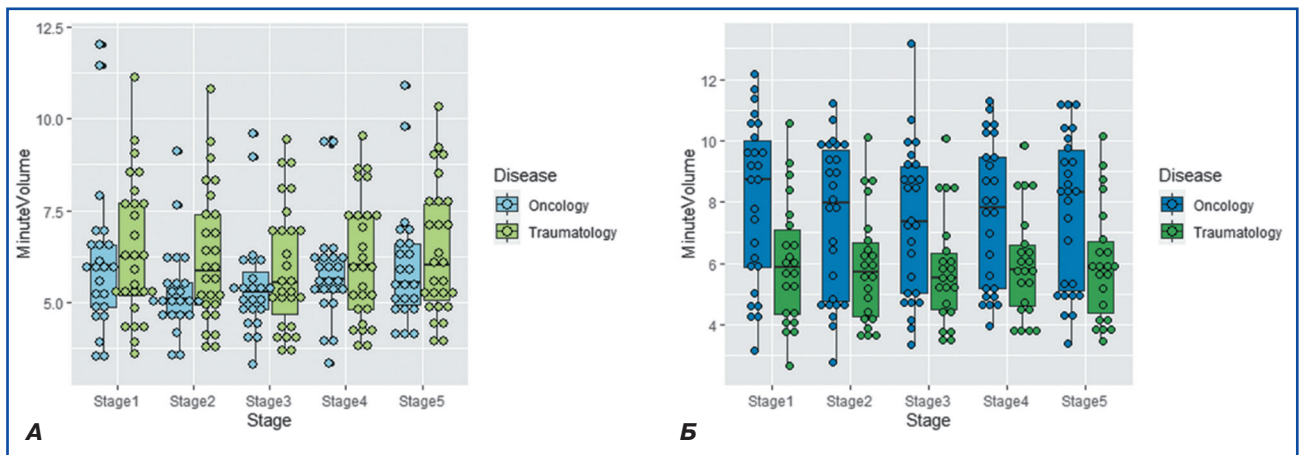


Рисунок 3. Варіабельність хвилиного об'єму кровообігу у хворих онкологічної та травматологічної груп при анестезії пропофолом (А) та севофлюраном (Б)

аналгезії, що проводиться, функціональний стан організму, а також ступінь його стійкості. Метод визначення рівня випробуваного стресу Ю.Р. Шейх-Заде та С.П. Цветковського [13] є простим і доступним, однак педіатрична практика потребує перевірки. Таким чином, при визначенні цього показника нас більше цікавила його динаміка порівняно з різними хірургічними втручаннями, що виконуються з використанням інгаляційної та внутрішньовенної методики.

Коментуючи отримані показники рівня випробуваного стресу слід зазначити, що при онкологічних операціях та застосуванні інгаляційної анестезії стресова реакція в дітей була вірогідно меншою порівняно з анестезією пропофолом (рис. 4). При травматологічних операціях анестетики, що застосовувалися, знижували випробуваний стрес в обох підгрупах практично однаково ($p > 0,05$).

Основною особливістю ендокринологічної реакції на стрес є виділення «гормонів стресу». Таким чином, ступінь реакції на хірургічний стрес і захист певного виду анестезії, що застосовується, можна виміряти шляхом визначення рівня кортизолу в сироватці. Дослідження Воіх-Оча et al. продемонстрували, що рівень кортизолу в плазмі у новонароджених та немовлят під час операції значно підвищився (до 1000 нмоль/л) і досяг вихідного значення в дуже ранньому післяопера-

ційному періоді [14]. Загалом у педіатричній популяції кортизол, як правило, був набагато вищим під час операції, але в ранньому післяопераційному періоді швидко повертався до вихідного рівня, тоді як у дорослих він залишався підвищеним [15].

У наших дослідженнях ми також відзначали 4–5-кратне підвищення сироваткового вмісту катехоламінів у дітей, які обстежуються. Однак нашою метою було виявити відмінність у підвищенні кортизолу при онкологічних та травматологічних операціях у дітей, а також ступінь антистресового захисту пропофолу та севофлюрану. Якщо говорити про отримані результати, то в пацієнтів із раком на другому етапі спостереження на тлі анестезії пропофолом медіана показника кортизолу підвищилась до 286,80 нмоль/л (ІКР 244,90–374,50), а в групі інгаляційної анестезії вона була вище та становила 303,20 нмоль/л (ІКР 299,90–398,60). Різниця показників була вірогідною ($p = 0,0494$).

При травматологічних операціях на другому етапі хірургічної агресії рівень кортизолу був на 30% більшим, ніж в онкологічних пацієнтів (рис. 5). При цьому медіана показника при анестезії севофлюраном — 492,0 нмоль/л (ІКР 464,90–648,10) перевищувала середні значення кортизолу при внутрішньовенній анестезії на другому етапі в групі — 412,5 нмоль/л (ІКР

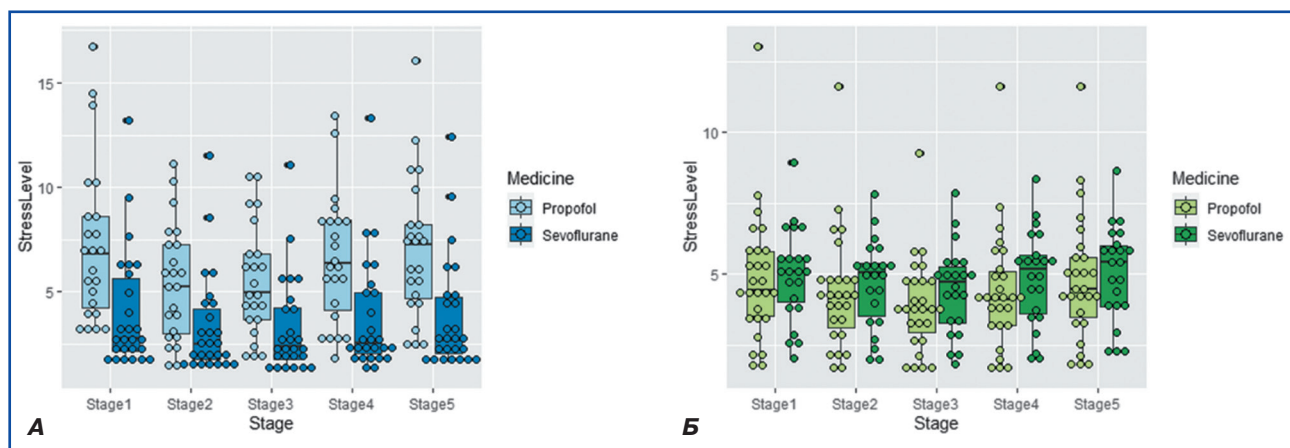


Рисунок 4. Варіабельність рівня відчуваного стресу в онкологічній (А) та травматологічній (Б) групах при анестезії пропофолом та севофлюраном

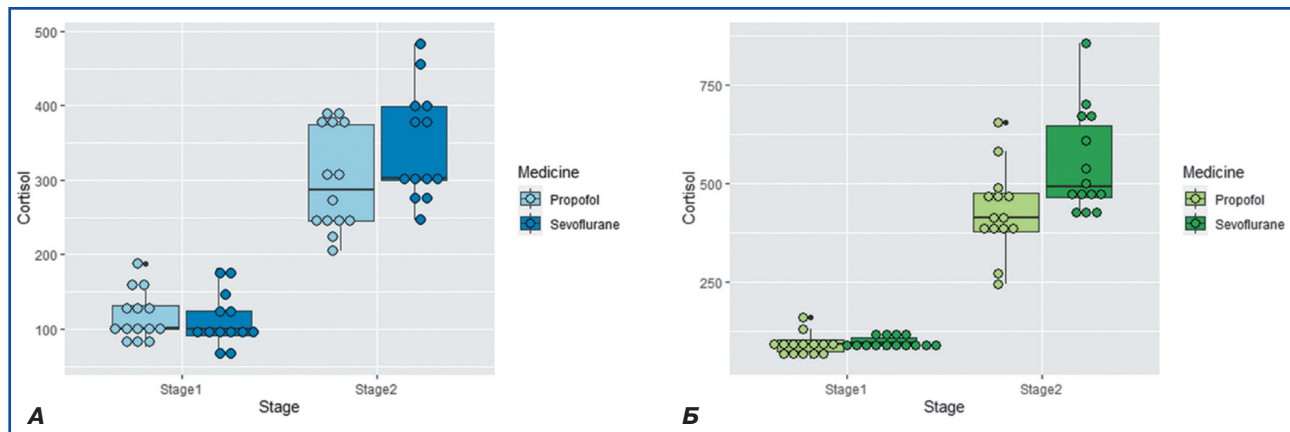


Рисунок 5. Варіабельність кортизолу в пацієнтів онкологічної (А) та травматологічної (Б) груп при анестезії пропофолом та севофлюраном

378,9–475,8). Відмінності показників були вірогідно значущими ($p = 0,003$).

У літературі велика увага приділяється впливу стресу на імунну функцію організму, проте недостатньо інформації щодо впливу гострого (транзиторного) стресу на медіатори запалення та цитокіни в дітей [16]. У табл. 2 наведені показники змін С-реактивного білка (СРБ), ІЛ-6 і TNF в обстежених хворих залежно від оперованої патології та виду анестезії. Ми не виявили жодної динаміки в показнику СРБ у дітей після травматологічних операцій. Щодо пацієнтів першої групи, то незалежно від виду анестезії медіана СРБ мала невірогідне зростання у 2 рази.

TNF в умовах внутрішньовенної анестезії при онкологічних операціях не збільшувався, але при анестезії севофлюраном його рівень все ж таки підвищувався на 10 % ($p > 0,05$). Сильна реакція дитячого організму на операцію та анестезію відобразилася в показнику ІЛ-6 (табл. 2). В онкологічних хворих різниця між початковим та післяопераційним етапом при інгаляційній анестезії становила +19%, тоді як при внутрішньовенній анестезії збільшення було всього на 13 %. В умовах травматологічних операцій в підгрупах з використанням севофлюрану та пропофолу різниця в збільшенні ІЛ-6 між ними була більшою і дорівнювала +7 % та +22 % відповідно ($p > 0,05$).

Одним із завдань у виявленні стресової реакції в дітей з онкологічною патологією в умовах оперативного лікування, внутрішньовенної та інгаляційної анестезії була оцінка активності вегетативної нервової системи з використанням показників варіабельності серцевого ритму (табл. 3).

Як було зазначено вище, групу порівняння становили пацієнти, яким проводилося також хірургічне лікування, але травматологічної патології.

Комплексно оцінюючи варіабельність серцевого ритму, можна сказати, що сумарна активність регуляторних механізмів за показником TP (сумарної потужності спектра) була однаковою у всіх пацієнтів, які спостерігалися, і не мала вірогідної динаміки.

При аналізі потужності високочастотної складової спектра, що вказує на ступінь гальмування активності автономного контуру регуляції, за який відповідальний парасимпатичний відділ, ми виявили вірогідні зміни лише в групі травматологічних пацієнтів, де HF при інгаляційній анестезії зростав до $642,0 \text{ мс}^2$ (ІКР 521,50–696,50), порівняно з групою, де використовували пропофол ($459,0 \text{ мс}^2$, ІКР 414,50–587,00) ($p = 0,0011$).

Характеризуючи стан симпатичного відділу вегетативної нервової системи, зокрема системи регуляції судинного тону, за показником LF, слід сказати, що ні севофлюран, ні пропофол вірогідно не змінювали потужності низькочастотної складової спектра. Тільки в групі онкологічних хворих значення «дуже» низькочастотної амплітуди (VLF) спектра вказували на підвищення активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи після внутрішньовенної анестезії ($p < 0,05$).

Висновки

Таким чином, на підставі отриманих даних можна сказати, що всі діти, яким проводиться оперативне лікування будь-якої патології, переносять стрес. Його інтенсивність може відрізнятися залежно від виду захворювання, стану організму та виду анестезії. На підставі отриманих результатів сказати переконливо про якусь перевагу між інгаляційною та внутрішньовенною анестезією в зниженні рівня інтраопераційного стресу при онкологічних захворюваннях поки що неможливо. Вид пухлинного процесу, його давність, ступінь

Таблиця 2. Динаміка рівня С-реактивного білка, ІЛ-6, TNF при анестезії севофлюраном (С) та пропофолом (П) у дітей

Імунологічний показник крові	Онкологічні хворі (показник + інтерквартильний розмах)				Травматологічні хворі (показник + інтерквартильний розмах)			
	Початковий етап		Після операції		Початковий етап		Після операції	
	С	П	С	П	С	П	С	П
СРБ, мг/л	12,00 (6,00–24,00)	12,00 (6,00–24,00)	24,00 (12,00–48,00)	24,00 (12,00–48,00)	6,00 (6,00–6,00)	6,00 (6,00–6,00)	6,00 (6,00–12,00)	6,00 (6,00–12,00)
p	0,6363		0,3518		0,2845		0,4062	
Рівень цитокіну ІЛ-6, пг/мл	3,26 (2,56–4,19)	2,68 (2,36–3,08)	4,04 (3,36–4,25)	2,99 (2,36–3,62)	2,05 (1,44–2,49)	1,98 (1,50–2,81)	2,34 (2,01–3,71)	2,56 (1,54–2,99)
p	0,0817		0,0114*		0,5779		0,9049	
Рівень TNF, пг/мл	29,55 (25,74–34,80)	19,72 (15,76–21,53)	32,61 (28,18–38,89)	19,72 (15,76–21,53)	7,12 (6,89–7,53)	7,53 (6,93–10,05)	13,04 (10,52–17,53)	12,98 (10,08–18,66)
p	0,0006*		4,512e–05*		0,1220		0,6146	

Примітки: p – вірогідність між групами; * – показники з вірогідно значущими відмінностями між групами ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Динаміка показників ВСП при анестезії севофлюраном (С) та пропофолом (П) у дітей

Показник кардіоінтервалограм	Онкологічні хворі (показник + інтерквартильний розмах)				Травматологічні хворі (показник + інтерквартильний розмах)			
	Початковий етап		Після операції		Початковий етап		Після операції	
	С	П	С	П	С	П	С	П
TP, мс ²	1643,0 (1382,0–2207,0)	1837,0 (1388,0–2200,0)	1626,0 (1418,0–2007,0)	1900,0 (1425,0–2465,0)	1959,0 (1681,0–2463,0)	2279,0 (1755,0–2576,0)	2374,0 (1978,0–2835,0)	2296,0 (1918,0–2702,0)
<i>p</i>	0,3791		0,1890		0,1599		0,3550	
VLF, мс ²	912,5 (773,0–1132,0)	1036, 0(836,5–1184,5)	863,0 (728,0–1044,2)	1005,0 (822,0–1178,0)	928,5 (764,2–1175,8)	1964,0 (1084,0–2402,0)	1071,5 (931,8–1228,2)	1968,0 (1128,0–2433,0)
<i>p</i>	0,1890		0,0534*		1,449e–05*		8,186e–05*	
LF, мс ²	742,0 (560,0–950,0)	803,0 (641,5–947,0)	712,5 (543,5–870,8)	772,0 (613,0–913,5)	715,5 (591,2–906,2)	824,0 (708,5–927,5)	906,0 (776,2–1110,0)	898,0 (735,5–980,5)
<i>p</i>	0,2739		0,1053		0,0811		0,2503	
HF, мс ²	467,5 (371,0–647,8)	456,0 (401,5–595,5)	508,5 (434,2–614,0)	501,0 (391,5–586,0)	457,0 (366,8–579,8)	421,0 (366,5–556,5)	642,0 (521,5–696,5)	459,0 (414,5–587,0)
<i>p</i>	0,4522		0,2115		0,2732		0,0011*	
LF/HF	1,250 (0,825–1,675)	1,100 (0,800–1,500)	1,050 (0,800–1,400)	1,200 (0,950–1,500)	0,850 (0,700–1,475)	1,200 (0,900–1,400)	1,300 (1,100–1,700)	1,200 (1,100–1,400)
<i>p</i>	0,1367		0,1526		0,1517		0,2066	
SDNN, ms	57,0 (42,2–82,0)	63,0 (51,0–84,0)	53,0 (36,2–75,0)	57,0 (38,0–70,5)	52,0 (35,2–66,7)	56,0 (44,5–71,0)	80,5 (54,0–92,0)	65,0 (50,5–74,0)
<i>p</i>	0,2085		0,3117		0,2284		0,0375*	
RMSSD, ms	51,5 (34,0–80,0)	55,0 (38,0–67,0)	45,5 (26,7–73,5)	48,0 (30,5–60,5)	40,5 (29,0–54,2)	51,0 (37,5–68,5)	65,0 (46,7–82,7)	47,0 (33,5–67,5)
<i>p</i>	0,6740		0,6105		0,0921		0,0169*	
pNN50, %	4,00 (3,00–6,00)	3,00 (2,00–5,00)	4,00 (2,00–4,75)	3,00 (3,00–4,00)	5,00 (3,25–6,75)	4,00 (3,00–6,00)	4,00 (3,00–5,75)	4,00 (3,00–5,00)
<i>p</i>	0,1162		0,3378		0,2914		0,2224	

Показники: *p* — вірогідність між групами; * — показники з вірогідно значущими відмінностями між групами (*p* < 0,05).

потенційно великих фізіологічних розладів повинні визначати план анестезії та вибір відповідного анестетика.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Moro ET, Leme FC, Noronha BR, Saraiva GF, de Matos Leite NV, Navarro LH. Quality of recovery from anesthesia of patients undergoing balanced or total intravenous general anesthesia. Prospective randomized clinical trial. *J Clin Anesth.* 2016 Dec;35:369–375. doi:10.1016/j.jclinane.2016.08.022.

2. Massad IM, Mohsen WA, Basha AS, Al-Zaben KR, Al-Mustafa MM, Alghanem SM. A balanced anesthesia with dexmedetomidine decreases postoperative nausea and vomiting after laparoscopic surgery. *Saudi Med J.* 2009 Dec;30(12):1537–1541.

3. Siampalioti A, Karavias D, Zotou A, Kalfarentzos F, Filos K. Anesthesia management for the super obese: is sevoflurane superior to propofol as a sole anesthetic agent? A double-blind randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015 Jul;19(13):2493–2500.

4. Latham GJ. Anesthesia for the child with cancer. *Anesthesiol Clin.* 2014 Mar;32(1):185–213. doi:10.1016/j.anclin.2013.10.002.

5. Broadhead M, Walker I. Anaesthesia for oncology and other medical procedures in children. In: James I, Walker I, editors. *Core Topics in Paediatric Anaesthesia.* New York: Cambridge University Press; 2013. 366–375 pp.

6. Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, Sakima N, Parker SD, Fleisher LA. Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth Analg.* 2004 Mar;98(3):632-641. doi:10.1213/01.ane.0000103187.70627.57.
7. Hasani A, Gecaj-Gashi A, Llullaku S, Jashari H. Postoperative analgesia in children after propofol versus sevoflurane anesthesia. *Pain Med.* 2013 Mar;14(3):442-446. doi:10.1111/pme.12031.
8. Shah A, Adaroja RN. Comparison of haemodynamic changes with propofol and sevoflurane anaesthesia during laparoscopic surgery. *NJMR.* 2011;1(2):76-79.
9. Pieters BJ, Penn E, Nicklaus P, Bruegger D, Mehta B, Weatherly R. Emergence delirium and postoperative pain in children undergoing adenotonsillectomy: a comparison of propofol vs sevoflurane anesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2010 Oct;20(10):944-950. doi:10.1111/j.1460-9592.2010.03394.x.
10. Saltanov AI, Matinian NV. *Obshchaia anesteziiia v klinike detskoi onkologii [General anesthesia in pediatric oncology practice].* Moscow: MIA; 2016. 256 p. (in Russian).
11. Ovechkin AM, Liuboshevskii PA. *Surgical stress-response, its pathophysiological significance and methods of modulation.* In: Ovechkin AM, Gorobets ES, Shifman EM, editors. *Izbrannye lektzii po regionarnoi anestezii i lecheniiu posleoperatsionnoi boli [Selected lectures on regional anesthesia and postoperative pain management].* Petrozavodsk; 2009. 22-48 pp. (in Russian).
12. Paola A, Carlo L, Cinzia DR, Valter P, Pierluigi N, Liliana S. *Stress Response to Surgery, Anesthetics Role and Impact on Cognition.* *J Anesth Clin Res.* 2015;6:539. doi:10.4172/2155-6148.1000539.
13. Sheikh-Zade JuR, Tsvetkovskii SP. *Sposob otsenki funkcional'nogo sostoiianiia serdechno-sosudistoi sistemy [Method for assessing the functional state of the cardiovascular system].* Patent RU № 2013990, 1994. (in Russian).
14. Yuki K, Matsunami E, Tazawa K, Wang W, DiNardo JA, Koutsogiannaki S. *Pediatric Perioperative Stress Responses and Anesthesia.* *Transl Perioper Pain Med.* 2017;2(1):1-12.
15. Schmeling DJ, Coran AG. *The hormonal and metabolic response to stress in the neonate.* *Pediatric Surgery International.* 1990;5:307-321. doi:10.1007/BF00177096.
16. Kim YK, Maes M. *The role of the cytokine network in psychological stress.* *Acta Neuropsychiatr.* 2003 Jun;15(3):148-155. doi:10.1034/j.1601-5215.2003.00026.x.

Отримано/Received 16.08.2022

Рецензовано/Revised 01.09.2022

Прийнято до друку/Accepted 05.09.2022 ■

Information about authors

Snisar Volodymyr, MD, PhD, Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine. Myronov Denys, postgraduate student of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: mironoffdv@gmail.com; phone: +38 (066) 7268053.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

V.I. Snisar, D.V. Myronov
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Inhalation anesthesia and stress in children with oncological pathology

Abstract. Background. Children with cancer undergo many operations and procedures that require anesthesia in the acute phase of the disease or during remission. An integral element of a safe anesthesia plan is the consideration of direct tumor effects. The localization of the tumor process, the features of the body of a child suffering from cancer, his reaction to a stressful situation force an anesthesiologist to select an anesthetic carefully and consider all possible complications during anesthesia. Many researchers have compared the effects of different analgesics and anesthetics, especially sevoflurane and propofol, namely their effect on pain, ability to prevent or reduce intraoperative stress, as well as the postoperative recovery and adverse complications after various surgical interventions. However, a comparative study of sevoflurane and propofol in the surgical treatment of cancers in children has not been conducted. The aim of the study: to compare the analgesic and anti-stress effects of inhalation and intravenous anesthesia in children with cancer by studying their hemodynamic response, level of cortisol, proinflammatory cytokines, and heart rate variability indicators. **Materials and methods.** We have examined forty-nine children with cancer (the first group) who were treated surgically. They were divided into two subgroups depending on the type of anesthetic care — sevoflurane/fentanyl (n = 26) and propofol/fentanyl (n = 23). In the structure of surgical interventions, laparotomy with removal of the tumor prevailed (36 children). Thoracic operations were performed in 13 oncological cases. To compare the characteristics of sevoflurane and propofol in patients with cancer, 49 children (the second group) operated for various traumatological pathologies were included in the examination. Hemodynamic indicators (heart rate, systolic, diastolic blood pressure, mean arterial

pressure, pulse pressure), the number of circulating blood cells, including neutrophils, lymphocytes, platelets, the level of C-reactive protein and interleukin-6, tumor necrosis factor, plasma cortisol were evaluated. The activity of the autonomic nervous system was measured using indicators of heart rate variability. **Results.** During inhalation and intravenous anesthesia, heart rate and mean arterial pressure had the same direction and decreased in all observed patients, but in children with cancer, mean arterial pressure decreased more with sevoflurane. The level of stress during oncological operations and the use of inhalation anesthesia was lower compared to intravenous anesthesia. Against the background of propofol, the cortisol level in these patients increased to 286.80 nmol/l (interquartile range 244.90–374.50), and during inhalation anesthesia — to 303.20 nmol/l (interquartile range 299.90–398.60; p = 0.0494). Similar dynamics was observed for the level of interleukin-6, the difference in its increase was 7 %. Heart rate variability indicators showed that neither sevoflurane nor propofol changed the power of the low-frequency component of the spectrum. Only in the group of cancer patients, the value of the “very” low-frequency component of the spectrum indicated an increase in the activity of the sympathetic division of the autonomic nervous system after intravenous anesthesia (p < 0.05). **Conclusions.** It is still not possible to say convincingly about any advantage between inhalation and intravenous anesthesia in reducing the level of intraoperative stress in cancer. The type of the tumor process, its duration, the degree of potentially large physiological disorders should determine the plan of anesthesia and the choice of an appropriate anesthetic.

Keywords: children; cancer; anesthesia; sevoflurane; propofol; stress